

Title:

Use of panthenol, pantetheine or pantothenate.
capable of stimulating endogeneous
cortico-steroid biosynthesis - in compsn. for
treating e.g. bronchial asthma, rheumatism, hay
fever or osteoarthritis

Patent Number:

CH682803

Publication date:

1993-11-30

Inventor(s):

KUNOVITS GEORG DR

Applicant(s):

GEORG KUNOVITS DR

Application Number:

CH930000413 19930211

Priority Number(s):

CH930000413 19930211

IPC Classification:

A61K31/195

Requested Patent:

CH682803

Equivalents:

Abstract

The use of panthenol (I), pantetheine (II) or pantothenic acid salts (III) is claimed for prepn. of a compsn. for treatment of diseases, esp. neurodermatitis, bronchial asthma, rheumatic diseases, hay-fever or sinusitis maxillaris.

Also claimed is a compsn., for treating diseases (esp. as above) contg. a unit dose of 500mg of calcium pantothenate (IIIa), specifically for oral or parenteral admin.
USE/ADVANTAGE - (I)-(III) stimulate endogenous corticosteroid biosynthesis, and increase blood levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol in humans and animals. They are thus useful for therapy of disorders treatable with corticosteroids, e.g. neurodermatitis, bronchial asthma, chronic polyarthritis, osteoarthritis, sporting injuries, hay fever and chronic recurrent sinusitis maxillaris.



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



CH 682803 A5

Int. Cl.⁵: A 61 K 31/195

// (A 61 K 31/195, 31:16)

PATENTSCHRIFT A5

②① Gesuchsnummer: 413/93

②② Anmeldungsdatum: 11.02.1993

②④ Patent erteilt: 30.11.1993

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.11.1993

⑦③ Inhaber:
Dr. Georg Kunovits, Arlesheim

⑦② Erfinder:
Kunovits, Georg, Dr., Arlesheim

⑤④ Verwendung von Panthenol oder Pantethin oder Salze der Pantothersäure zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Krankheiten.

⑤⑦ In Form von Acetyl-Coenzym A hat Pantothersäure eine zentrale Funktion in der endogenen Biosynthese von Corticosteroiden. Human- und Tierversuche zeigen, dass hohe orale Dosen von Pantothersäure die Produktion von ACTH und Corticosteroiden zu stimulieren in der Lage sind und dadurch die Krankheitssymptome folgender Erkrankungen mit Kalziumpantothenat therapierbar sind:

- Neurodermitis
- Asthma bronchiale
- Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises im speziellen Sportverletzungen
- Heuschnupfen
- Chronisch rezidivierende Sinusitis maxillaris.



Beschreibung

Das Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) stellt eine biologisch aktive Form der Pantothersäure dar (Fig. 1). Coenzym A wird in der Zelle aus Pantothersäure gebildet und nimmt eine zentrale Stellung im Intermediärstoffwechsel ein (Schema 1). Es bewirkt in acetylierter Form (Acetyl-Coenzym A) die Synthese von Fettsäuren, Cholesterin und Corticosteroiden. Pantothersäure-Mangel zieht eine verminderte endogene Corticosteroid-Produktion nach sich.

Pantothersäure wird in Form ihrer Salze und Derivate (Panthenol, Pantethin, Na- oder Kalziumpantothenat) verabreicht, die nach oraler Gabe dieselben physiologischen Wirkungen wie Pantothersäure besitzen.

Pantothersäure-Entzug bei der Ratte bewirkte, dass

- der Cholesterin-Gehalt der Nebennieren (Cholesterin ist die Vorstufe zu Cortisol) bei den Pantothersäure-Mangel-Tieren um 76% sank (Fig. 2)
- die Mangeltiere nur etwa die Hälfte der ursprünglichen Corticosteroid-Menge synthetisierten (Fig. 3)
- das Muster der ausgeschiedenen 17-Ketosteroide völlig verändert wurde (Fig. 3).

Hohe Dosen von Pantothersäure stimulieren die Corticosteroid-Synthese bei der Ratte.

- Fig. 4 zeigt, dass die intramuskuläre Gabe von Natriumpantothenat innerhalb von sechs Stunden eine beinahe 100%-ige Erhöhung des Corticosteroid-Gehaltes in den Nebennieren bewirkte.

Hohe Dosen von Pantothersäure stimulieren die endogene Corticosteroid-Synthese auch beim Menschen:

- Fig. 5 zeigt eine alters- und geschlechtsspezifische Abhängigkeit der Pantothersäure-induzierten Stimulierung der Corticosteroid-Synthese.
- Fig. 6 zeigt, dass die Plasmaspiegel von Cortisol und ACTH („adrenocorticotrop hormone“) signifikant erhöht sind. Diese Erhöhung bleibt aber innerhalb der physiologischen Grenzen, d.h. hohe Dosen von Pantothersäure lösen keine unspezifischen, Stress-ähnliche Reaktionen aus. Befürchtungen, dass hohe Dosen von Pantothersäure-Derivaten eine Überproduktion an Steroiden bewirken könnten, sind völlig unbegründet. Eine negative Rückkopplung mit Cortisol als ACTH-Hemmer sorgt für Verhinderung der Überproduktion (Fig. 7).
- Patienten mit Neurodermitis erhielten Kalziumpantothenat (2 x 500 mg täglich). Nach vier Wochen Behandlung erhöhten sich die Blutspiegel von ACTH signifikant.

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass die stimulierende Wirkung von Pantothersäure auf die Blutspiegel von ACTH und Cortisol, bei der Behandlung von Krankheiten, die mit Corticosteroiden therapierbar sind, anwendbar ist. Beispiele:

- Patienten mit Neurodermitis wurden mit 2 x 500 mg Kalziumpantothenat täglich behandelt. Der Juckreiz war innerhalb von einigen Wochen vollkommen verschwunden. Die anderen Symptome hatten sich in der Mehrheit der Fälle ebenfalls verbessert. Diese Studie zeigt, dass Kalziumpantothenat, verabreicht in Tablettenform täglich, in der Lage ist, die

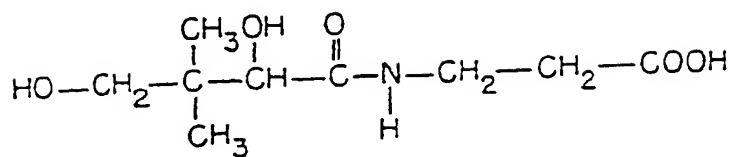
Symptome von Neurodermitis wesentlich zu verbessern und die Krankheit unter Kontrolle zu halten.

- Patienten mit Asthma bronchiale wurden mit 2 x 500 mg Kalziumpantothenat behandelt. Die Patienten blieben während der dreimonatigen Behandlung anfallsfrei.
- Patienten mit chronischer Polyarthritiden wurden mit Kalziumpantothenat (2 x 500 mg täglich) behandelt. In der Mehrheit der Fälle haben sich die Krankheitssymptome während der Behandlung kontinuierlich verbessert.
- Patienten mit Osteoarthritis wurden mit Kalziumpantothenat (2 x 500 mg täglich) behandelt. In der Mehrheit der Fälle haben sich die Krankheitssymptome kontinuierlich verbessert.
- Patienten mit Sportverletzungen wurden während zwei Wochen mit Kalziumpantothenat (2 x 500 mg täglich) behandelt. In den meisten Fällen haben sich die Symptome verbessert oder sind ganz verschwunden.
- In mehreren Fällen wurde Kalziumpantothenat (500 mg täglich) prophylaktisch zur Verhinderung von Heuschnupfen mit Erfolg eingesetzt.
- Patienten mit chronisch rezidivierenden Sinusitis maxillaris wurden während 6-10 Wochen mit Kalziumpantothenat (2 x 500 mg täglich) behandelt. In 70% der Fälle wurde eine wesentliche Verbesserung der Symptome festgestellt.

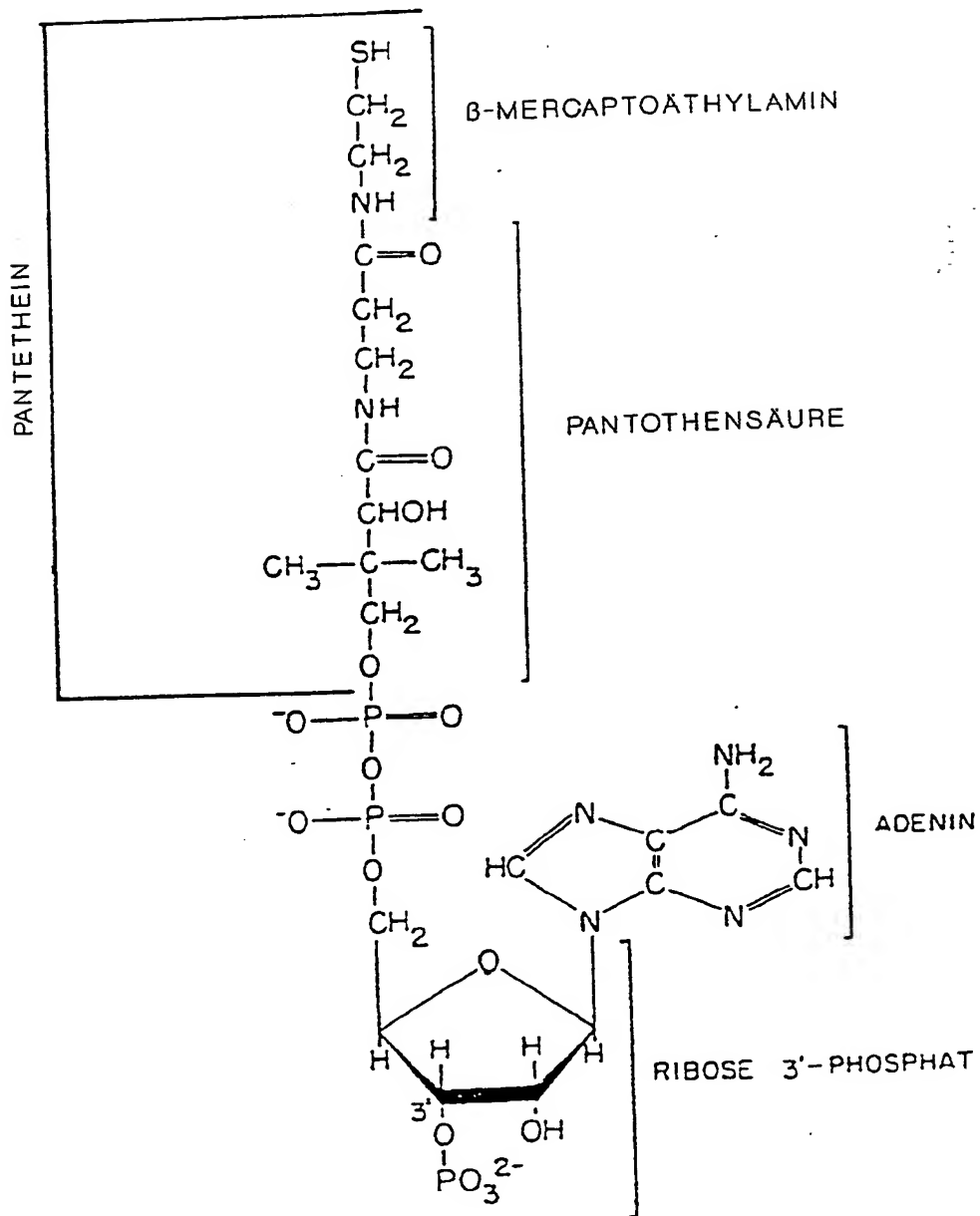
Patentansprüche

1. Verwendung von Panthenol oder Pantethin oder Salze der Pantothersäure zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere Neurodermitis, Asthma bronchiale, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Heuschnupfen und Sinusitis maxillaris.
2. Mittel zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere Neurodermitis, Asthma bronchiale, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Heuschnupfen und Sinusitis maxillaris, dadurch gekennzeichnet, dass es als Einzeldosis 500 mg Kalziumpantothenat enthält.
3. Mittel nach Anspruch 2 in oral oder parenteral verabreichbarer Form.

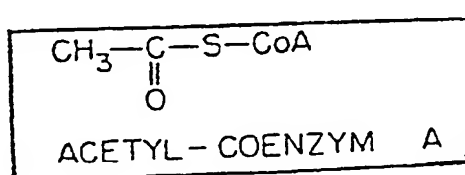
Fig 1



PANTOTHENSÄURE



COENZYM A



Schema 1, Die Rolle der Pantothersäure als essentieller Bestandteil von Coenzym A bzw. Acetyl-Coenzym A im Intermediärstoffwechsel

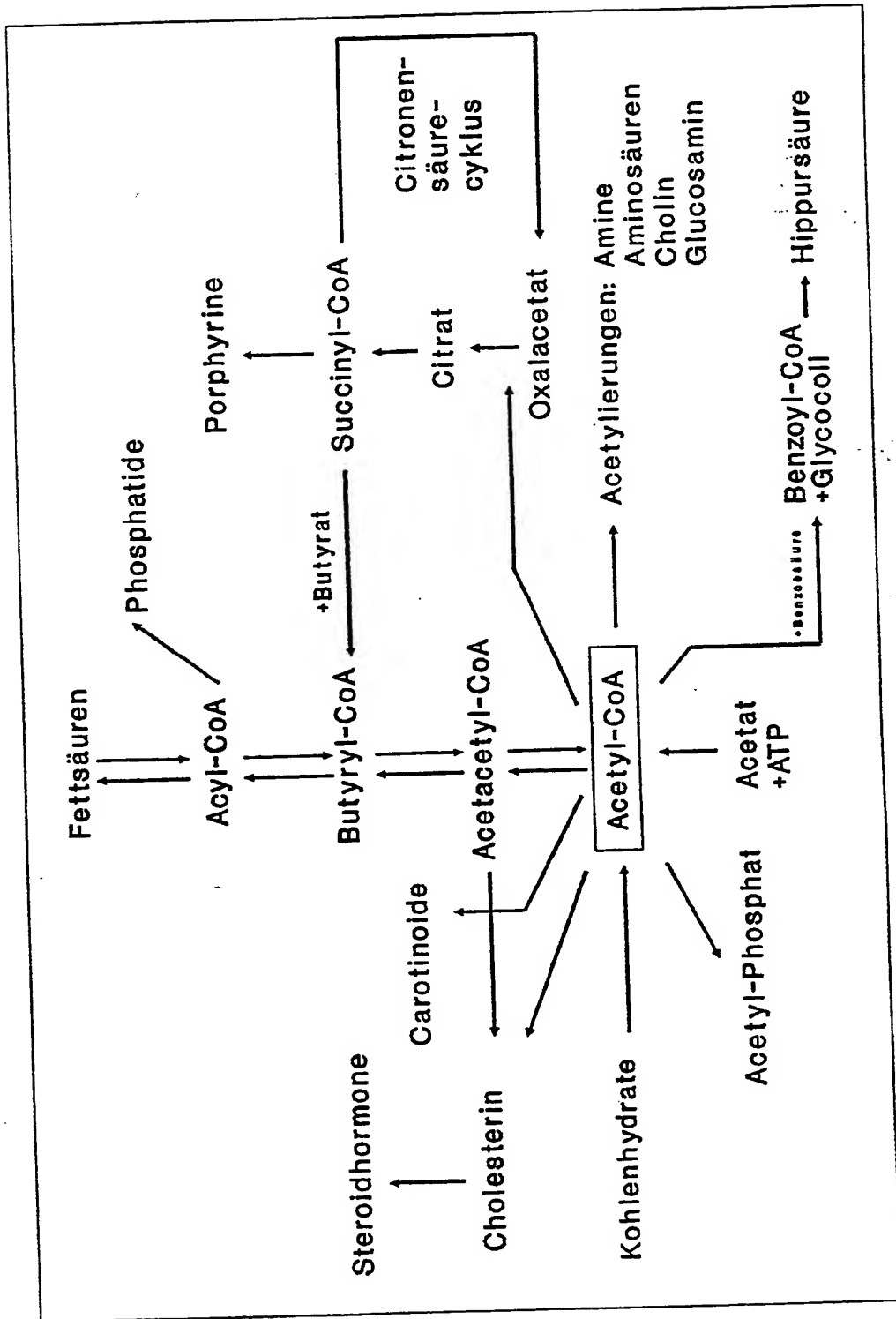
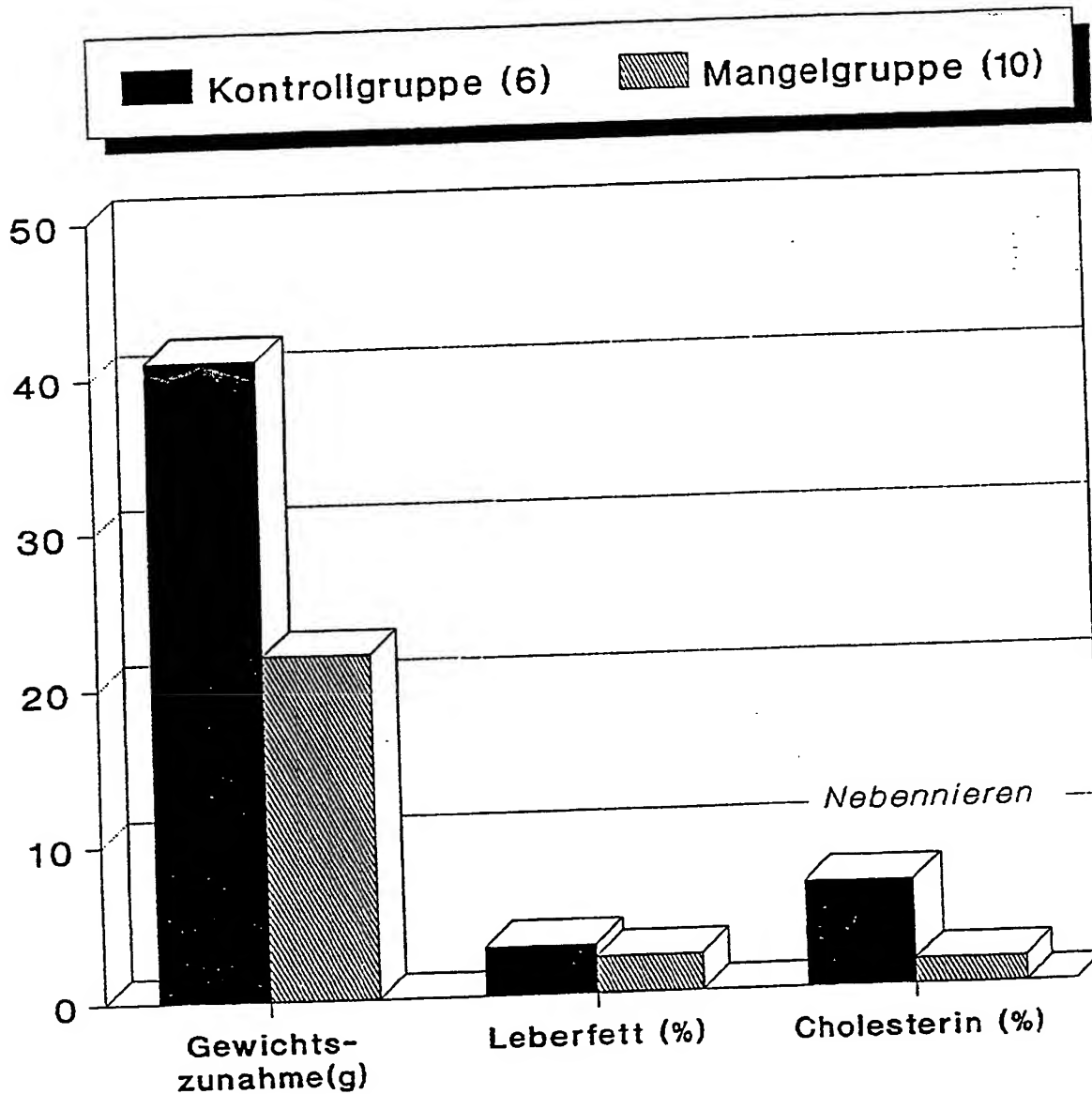
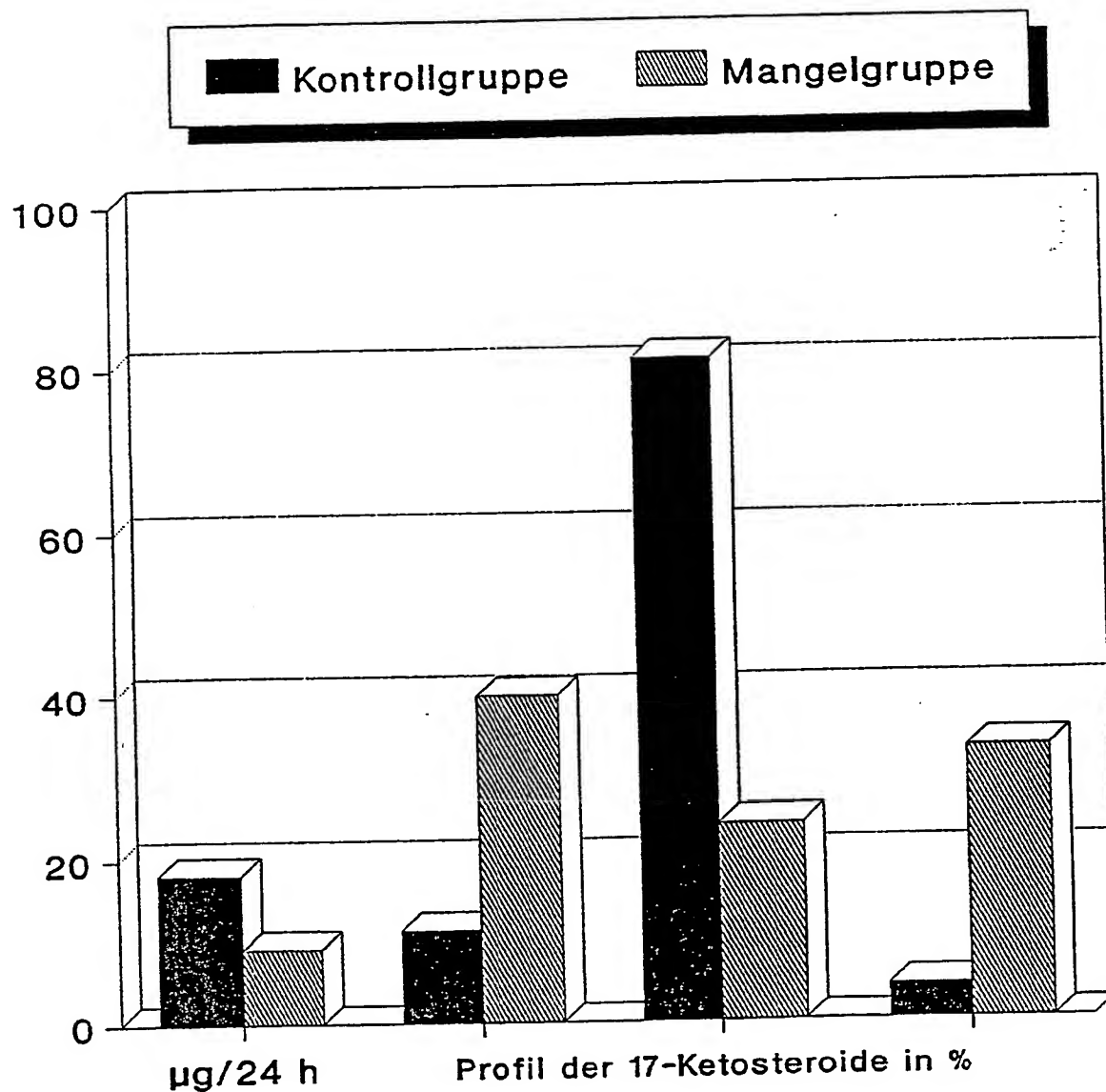


Fig. 2, Wirkung einer Diät (35 Tage) mit mässig erhöhtem Fettgehalt bei Ratten mit und ohne Pantothensäuremangel.



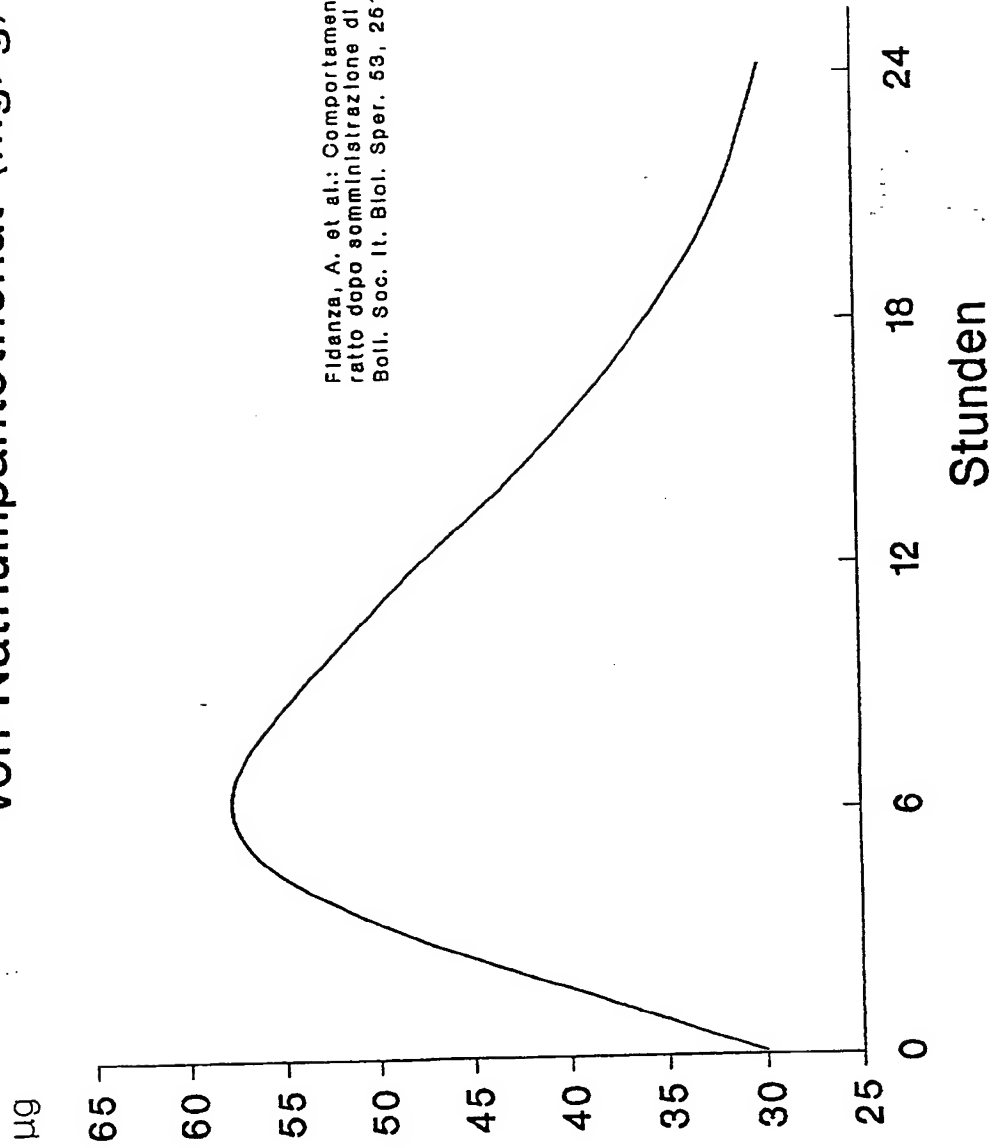
Morgan, A., F. and Lewis, E., M., The modification of choline deficiency by simultaneous pantothenic acid deficiency, J. Biol. Chem. 200, 839-50 (1953)

Fig. 3, Profil und Gehalt an 17-Ketosteroiden im Urin nach dreimonatiger Pantothensäure-Karenz



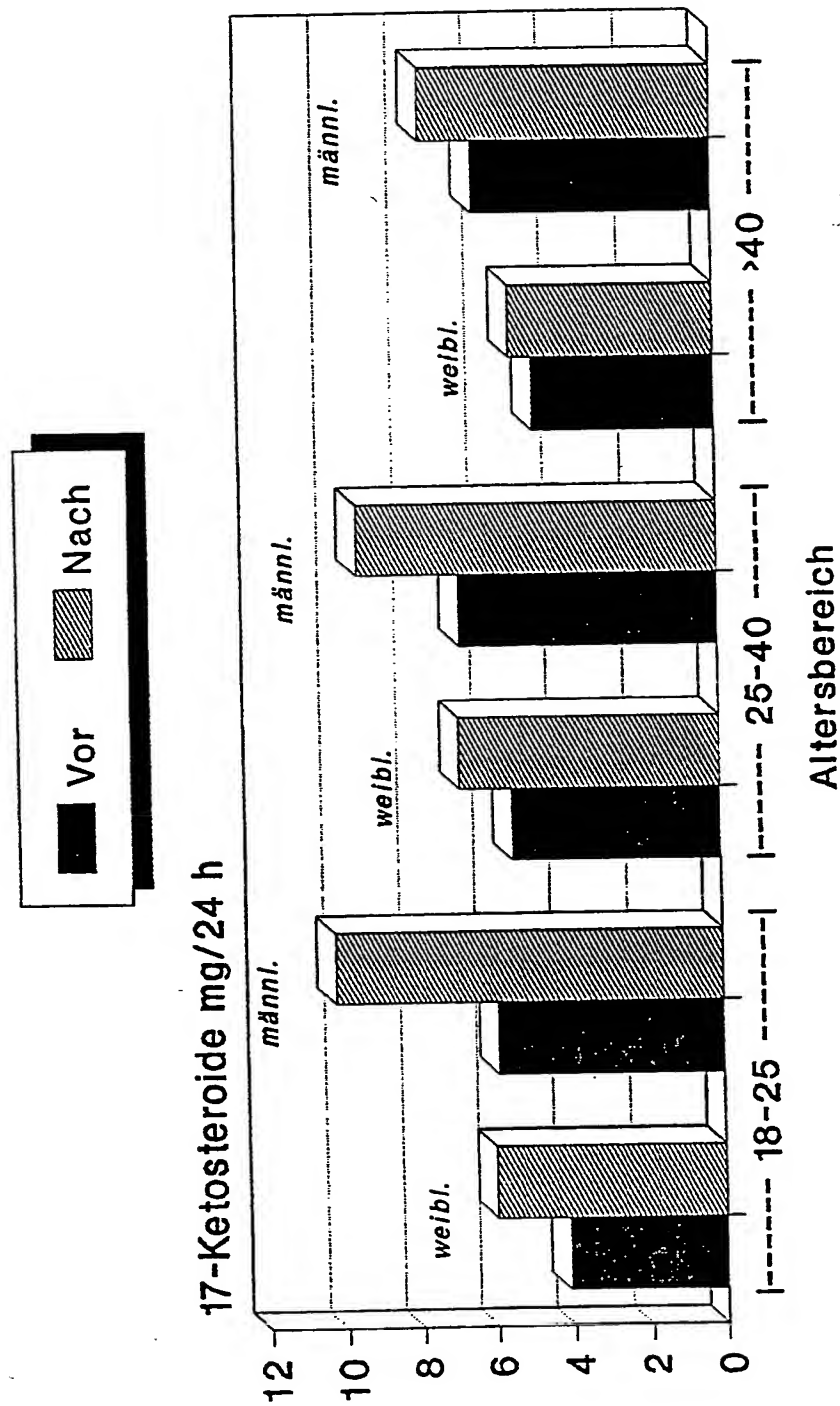
*Fidanza, et al., Comportamento dei 17-chetosteroidi urinari
nei ratti carenti di acido pantotenico, Boll. Soc. It. Biol.
Sper. 33, 942-43 (1957)*

Fig. 4, Änderung der Gesamtmenge an
Corticosteroiden nach einer hohen Dose
von Natriumpantothenat (mg/g)



Fidanza, A. et al.: Comportamento dei corticosteroidi di
ratto dopo somministrazione di pantotenato di sodio.
Boll. Soc. It. Biol. Sper. 53, 2610-2612 (1977)

Fig. 5, Harnausscheidung der Metaboliten
von 17-Ketosteroiden beim Menschen vor
und nach der Gabe von Panthenol



Fidanza, A. et al., Panthenol and glucocorticoids, Boll. Soc. It. Biol. Sper. 57, 1869-72 (1981)

Fig. 6 Einfluss einer hohen Dosis Pan-
tethein (900 mg) oral auf die Synthese
verschiedener Hormone bei Probanden

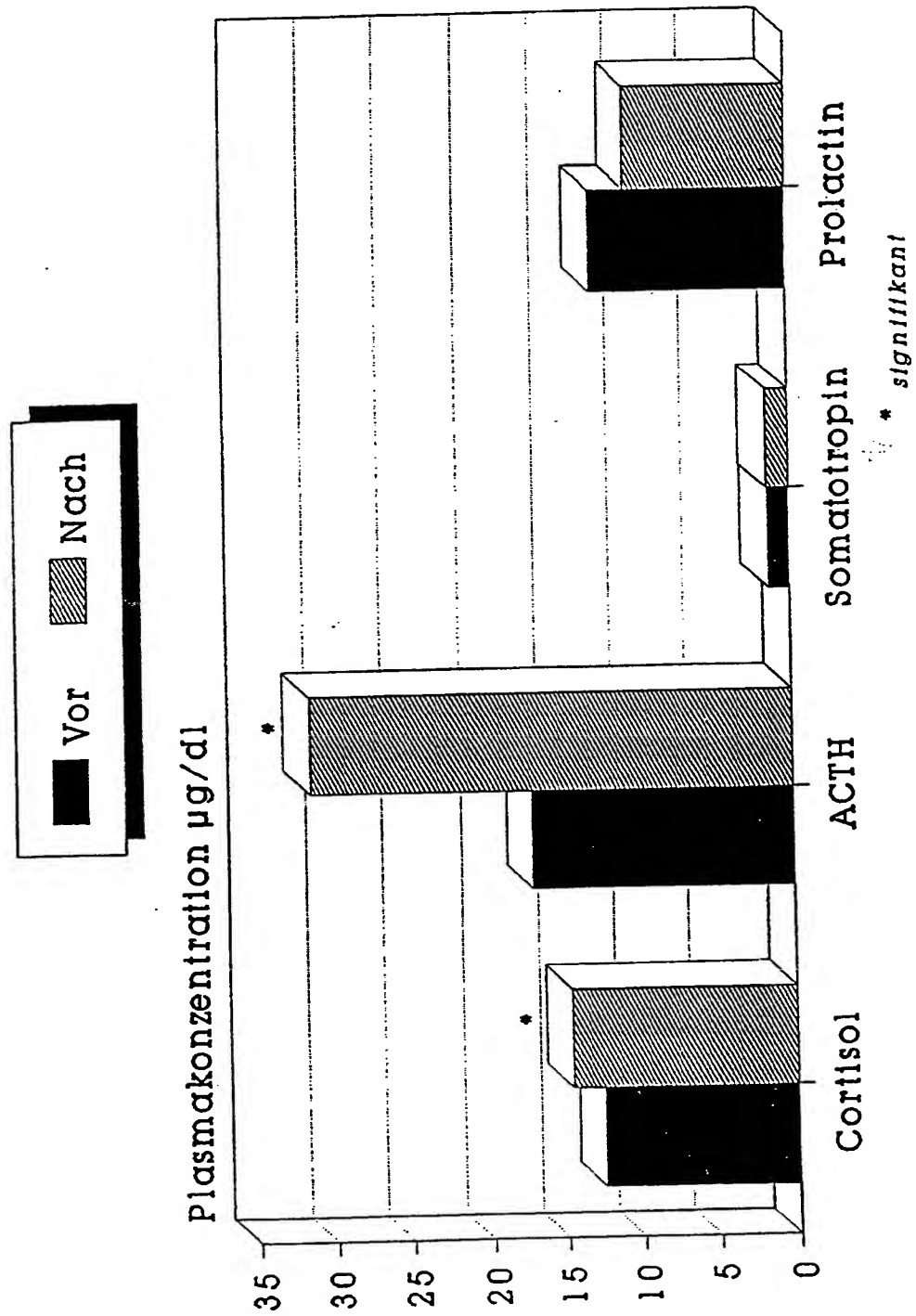
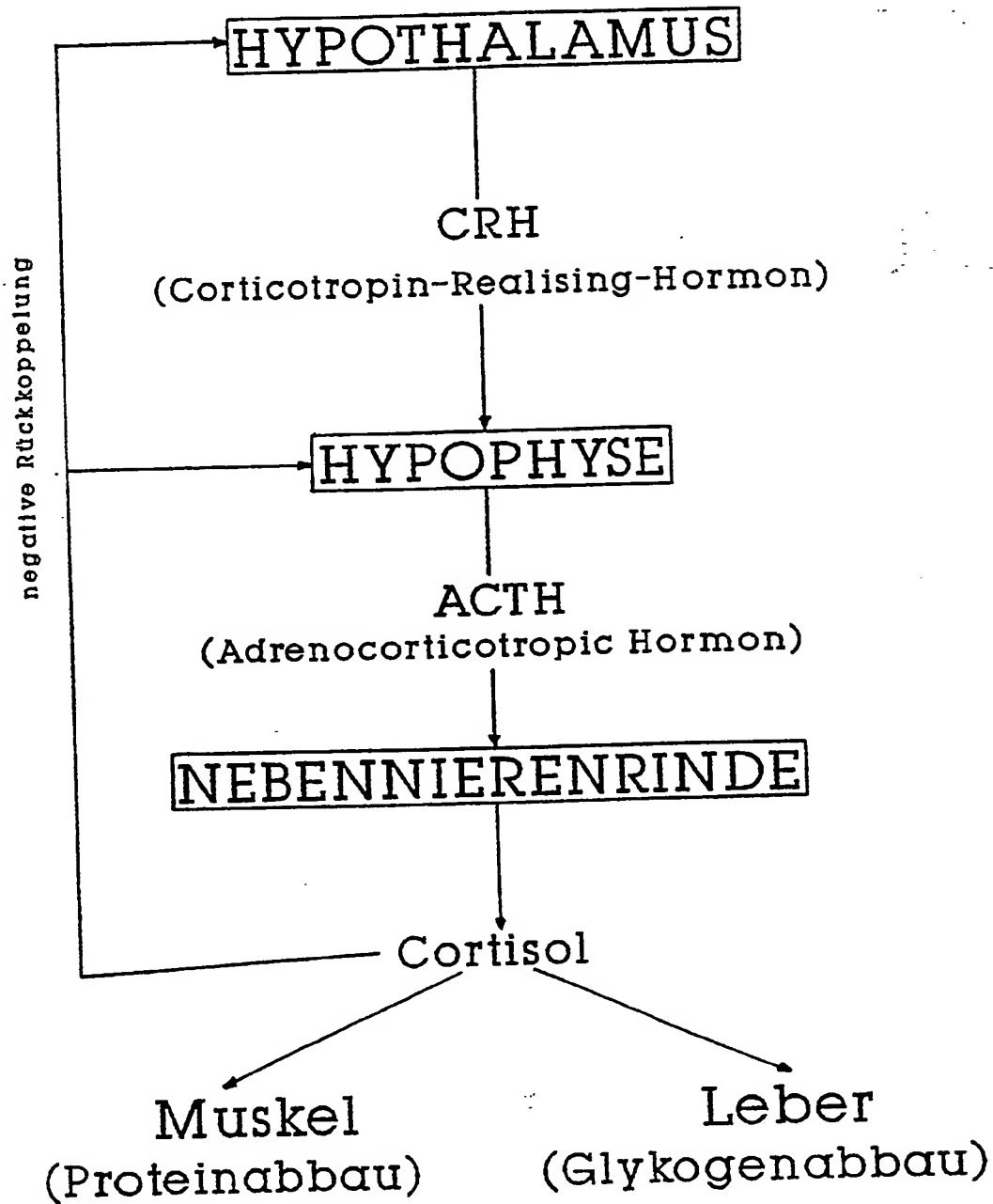


Fig. 7 Regulation der Cortisolausschüttung



The acetyl coenzyme A (Acetyl-CoA) represents a biologically active form of pantothenic acid (Figure 1). Coenzyme A is formed in the cell from pantothenic acid and adopts a central position in the intermediary metabolism (diagram 1). In the acetylated form (acetyl-coenzyme A) it causes the synthesis of fatty acids, cholesterol and corticosteroids. Pantothenic acid deficiency causes a reduced endogenous corticosteroid production.

Pantothenic acid is dispensed in the form of its salts and derivatives (panthenol, pantetheine, sodium or calciumpantothenate), which after being given orally have the same physiological effects as pantothenic acid.

Pantothenic acid deprivation in rats had the effect that:

- the cholesterol content of the adrenal gland (cholesterol is the preliminary stage of cortisone) in animals deficient in pantothenic acid fell by 76% (Fig. 2)
- the deficient animals synthesized only approximately half the original corticosteroid quantity (Fig. 3)
- the sample of the separated 17-ketosteroids was completely changed (Fig. 3).

High doses of pantothenic acid stimulate corticosteroid synthesis in the rat.

- Figure 4 shows that the intramuscular administration of sodium pantothenate within six hours brought about a virtually 100% increase of the corticosteroid content in the adrenal gland.

High doses of pantothenic acid stimulate the endogenous corticosteroid synthesis even in humans:

- Figure 5 shows an age and gender-specific dependence of the stimulation of corticosteroid synthesis induced by pantothenic acid.
- Figure 6 shows that the plasma levels of cortisone and ACTH ("adrenocorticotrophic hormone") are significantly increased. However, this increase remains within the

physiological limits, i.e. high doses of pantothenic acid cause no unspecific stress-like reactions. Fears that high doses of pantothenic acid derivatives could bring about an over-production of steroids, are completely unfounded. A negative feedback with cortisone as the ACTH-inhibitor ensures that over-production is prevented (Fig. 7).

- Patients with neurodermatitis received calcium pantothenate (2 x 500mg daily). After four weeks of treatment, the blood levels of ACTH increased significantly.

Clinical investigations have shown that the stimulating action of pantothenic acid on the blood level of ACTH and cortisone, can be used in the treatment of diseases which are treatable with corticosteroids. Examples:

- Patients with neurodermatitis were treated daily with 2 x 500mg calciumpantothenate. The itching was completely suppressed within a few weeks. In the majority of cases, the other symptoms had likewise improved. This study shows that calciumpantothenate, dispensed daily in the form of tablets, is capable of substantially improving the symptoms of neurodermatitis and of keeping the disease under control.
- Patients with bronchial asthma were treated with 2 x 500 mg calciumpantothenate. The patients remained free from attacks during the three months of treatment.
- Patients with chronic polyarthrititis were treated with calciumpantothenate (2 x 500mg daily). In the majority of cases, the symptoms of the disease improved continuously during treatment.
- Patients with osteoarthritis were treated with calciumpantothenate (2 x 500mg daily). In the majority of cases, the symptoms of the disease improved continuously.
- Patients with sports injuries were treated for two weeks with calciumpantothenate (2 x 500mg daily). In most cases the symptoms improved or disappeared completely.
- In several cases, calciumpantothenate (500mg daily) was used successfully as a prophylactic to prevent hay fever.

- Patients with chronic recurrent sinusitis maxillaris were treated for 6 - 10 weeks with calciumpantothenate (2 x 500mg daily). In 70% of cases a substantial improvement in the symptoms was ascertained.

Patent Claims

1. Use of panthenol or pantetheine or salts of pantothenic acid to produce a composition for the treatment of diseases, in particular neurodermatitis, bronchial asthma, rheumatism, hay fever and sinusitis maxillaris.
2. Composition for the treatment of diseases, in particular neurodermatitis, bronchial asthma, rheumatism, hay fever and sinusitis maxillaris, characterised in that it contains as a single dose 500mg calciumpantothenate.
3. Composition according to Claim 2 in a form which can be administered orally or parenterally.